Aus der Prosektur des Kantonsspitals St. Gallen. (Vertretender Prosektor: Privat-Dozent Dr. *S. Schönberg*)

Zur Kenntnis der mit maligner Geschwulstbildung einhergehenden Leukaemien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Erna Munk

aus Solothurn

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Basel

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

1918

Aus der Prosektur des Kantonsspitals St. Gallen. (Vertretender Prosektor: Privat-Dozent Dr. *S. Schönberg*)

Zur Kenntnis der mit maligner Geschwulstbildung einhergehenden Leukaemien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Erna Munk

aus Solothurn

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Basel

Benno Schwabe & Co. (Schweighauserische Buchdruckerei)

1918

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. *E. Hedinger*

Sonderabdruck aus dem Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte

Während jetzt im allgemeinen die leukaemischen Erkrankungen als solche des ganzen haematopoetischen Systems und nicht nur des Blutes angesehen werden, wobei es zu hyperplastischen Veränderungen an den blutbereitenden Organen kommt, werden von mehreren Autoren die Zustände, bei denen die Hyperplasie einen mehr tumorartigen Charakter annimmt, von der reinen Leukaemie abgetrennt. Hieher gehören das Lymphosarkom, die multiplen Myelome und das Chlorom. In den letzten Jahren wurde der Versuch gemacht, auch noch weitere Prozesse, die nahe Verwandtschaft mit der Leukaemie zeigen, von derselben als selbständige Gruppe abzuscheiden; es sind das besonders Prozesse, die sich teils durch ihren Verlauf, teils durch ihren Blutbefund, sowie durch die besondere Mitbeteiligung der inneren Organe von der gewöhnlichen Leukaemie unterscheiden, und denen der Name Leukosarkomatose beigelegt wurde.

Der Begriff der Leukosarkomatose für ein bestimmtes Krankheitsbild wurde von *C. Sternberg* in die Literatur eingeführt, es handelt sich hierbei um Zustände, die allgemein zu den Leukaemien gerechnet wurden, und die ausgezeichnet waren durch einen leukaemischen oder myeloischen Blutbefund mit großzelligem Typus und gleichzeitiges Auftreten von Tumoren mit malignem Charakter. In seiner ersten Mitteilung beschreibt *Sternberg* einen einschlägigen Fall bei einer 55 jährigen Frau, die seit sechs Monaten krank war. Das Blutbild war das einer myelogenen Leukaemie, doch waren die Zellen groß und zeigten wenig Granula. Bei der Sektion bestand leichte Schwellung der Milz und der Lymphdrüsen. An der Zunge und an der Epiglottis fanden sich grüngefärbte Infiltrate, außerdem Knoten am Darm und ein Tumor des Perineums. Das Knochenmark war grün gefärbt. Die Tumoren bestanden histologisch hauptsächlich aus Myelozyten. Nach Ansicht *Sternberg*'s handelt es sich in diesem Falle nicht um eine Leukaemie, sondern um eine atypische mit Metastasenbildung einhergehende Wucherung des Myeloidgewebes in Analogie eines Lymphosarkoms, um eine Myelosarkomatose oder Chloromyelosarkomatose wegen der Grünfärbung des Knochenmarks. Gegenüber dem Lymphosarkom unterscheidet sich das Myelosarkom wie auch das Leukosarkom durch die Ausschwemmung der großen Tumorzellen, der Leukosarkomzellen ins Blut.

In der letzten Zeit bringt *Sternberg* weitere acht Beobachtungen und zwar sechs Fälle von Leukosarkomatose und zwei Fälle von Chloromyelosarkomatose. Der Blutbefund war ähnlich demjenigen einer Myeloblastenleukaemie, und *Sternberg* unterscheidet nach dem Ausfall der Oxydasereaktion die Zellen teils in Leukosarkomzellen teils in Myeloblasten. Das mikroskopische Aussehen der

Zellen allein ist noch nicht beweisend, und *Sternberg* glaubt, daß eine Reihe von Fällen, die früher als große Lymphozyten angesehen worden waren, durch Anstellung der Oxydasereaktion zur myeloischen Reihe gezählt werden müßten.

Bei den sechs Fällen, die von *Sternberg* zur lymphatischen Reihe der Leukosarkomatose gerechnet werden, war die Oxydasereaktion negativ. Immer waren die weißen Blutkörperchen vermehrt, und es beherrschten große, einkernige Zellen — die Leukosarkomzellen — das Blutbild. Bei den meisten Beobachtungen bestand Milztumor, der bedingt war durch Einlagerung großer, einkerniger Zellen. Außerdem fanden sich bei allen Fällen Tumoren mit malignem Wachstum, die das histologische Bild eines Lymphosarkoms boten.

Von den zwei Fällen von Myelosarkomatose war der eine schon 1907 von *Meixner* publiziert (W. kl. W.). Es bestand grünes Mark sowie vor der Wirbelsäule und am Kreuzbein Tumoren aus neutrophilen Myelozyten. Beim zweiten Fall war das Mark ebenfalls grün, und es fand sich an der Orbita ein Tumor vom Bau eines Lymphosarkoms, dessen Zellen positive Oxydasereaktion ergaben. Das Blut zeigte bei 152,000 weißen Blutkörperchen 51 % polymorphkernige und 46 % große mononukleäre Leukozyten. Auch in der Milz, den Lymphdrüsen und in der Leber fanden sich die gleichen Zellen, die den Orbitatumor zusammensetzten.

Die Fälle *Sternberg*'s unterscheiden sich seiner Meinung nach einmal durch den Blutbefund von der gewöhnlichen Lymphosarkomatose, dann durch die Tumorbildung von der gewöhnlichen Leukaemie.

Beim Leukosarkom führt eine zunächst lokale geschwulstartige Proliferation zu einer leukaemieartigen Blutveränderung.

Die Befunde von *Sternberg* wurden von einzelnen Autoren bestätigt und durch kasuistische Mitteilungen gestützt, während ein großer Teil der Autoren sich gegen eine Trennung der Leukosarkomatose von der Leukaemie aussprechen.

Mitteilungen über Fälle von Leukosarkomatose konnten wir in der Literatur folgende finden:

J. Meller beschreibt einige Fälle von großzelligen Leukaemien mit lymphomatösen Geschwulstbildungen an der Orbita und im Auge. In der Mitteilung von *H. Lehndorff* handelt es sich um Beobachtungen an Kindern. Es bestand in drei Fällen das Bild der Leukaemie, wobei große einkernige Zellen sich in großem Prozentsatz vorfanden. Im ersten Fall wurde ein großer Mediastinaltumor konstatiert, der histologisch den Bau eines Lymphosarkoms zeigt mit Anwesenheit von reichlich großen Lymphozyten. In den zwei anderen Beobachtungen fanden sich nur geringgradige teilweise nur mikroskopisch erkennbare atypische Wucherung des lymphadenoiden Gewebes. *Lenndorff* will seine Fälle nicht ohne weiteres von den Leukaemien trennen, sondern unterscheidet zwischen einer hyperplastischen essentiellen Leukaemie und einer symptomatischen Form derselben, zu denen sarkomatöse und ähnliche Prozesse zu rechnen wären, die unter dem klinischen Bild einer Leukaemie verlaufen. *Straßer* und *Descastello* berichten über eine klinische Beobachtung einer lymphatischen Leukaemie, bei der ziemlich viele große Lymphozyten gefunden wurden. Die Pleuren sind von lymphosarkomatösen Tumoren infiltriert. Es besteht Chylothorax. Eine ähnliche Mitteilung stammt von *B. Fellner:* Chylothorox bei Leukosarkom der Lymphdrüsen, von Herz, Leber und Nieren. Das Blutbild war das einer großzelligen lymphatischen Leukaemie. Die Erkrankung verlief akut. Ein Fall von *R. Pollak* betrifft einen Knaben mit leukaemischem Blutbefund. Unter den weißen Blutkörperchen fanden sich 68 % große Lymphozyten. Es bestand Milztumor, Schwellung der Lymphdrüsen, sowie lymphozytäre Infiltration von Knochenmark und der Nieren. Die Infiltrate zeigten sarkomatöses Uebergreifen auf die Umgebung, was den Autor veranlaßte, seinen Fall der Leukosarkomatose

zuzuzählen. Auch *Jagic* bringt einen Fall von Leukosarkomatose. Leukaemisches Blutbild, darunter 78 % große Lymphozyten, Schwellung der Milz und der Lymphdrüsen. Ein Mediastinaltumor war ebenfalls aus großen Lymphozyten zusammengesetzt. Nach *Jagic* kann man aus dem Befund einer abnorm großzelligen Leukaemie auf eine Tumorbildung schließen, ganz akute Fälle führen vor der Ausbildung der Geschwülste zum Exitus.

In der Mitteilung von *A. Salomon* betrug die Zahl der Leukozyten anfangs nur 3200, doch fanden sich häufig auffallend große Lymphozyten. Bei einer späteren Untersuchung erhöhte sich die Zahl der weißen Blutkörperchen auf 7000, worunter die großen Lymphozyten 30 % betrugen. Ein Tumor im Hoden zeigte die Beschaffenheit eines Lymphosarkoms. Der Fall wird erklärt als hyperplastische Lymphomatose mit geschwulstmäßiger Degeneration des Hodens. *W. Mager* beschreibt ein Lymphosarkom des Mediastinums bei einer hochgradigen lymphatischen Leukaemie. Große Mononukleäre fanden sich in 95 %. Auch *Paltauf* bringt zur Stütze der *Sternberg*'schen Ansicht eine Mitteilung über eine Leukosarkomatose. Der Blutbefund zeichnete sich durch die Anwesenheit sehr reichlicher mononukleärer nicht gekörnter Zellen aus. Auf der Haut des Thorax, an Bauch und Oberschenkeln fanden sich Tumoren. Eine Mediastinalgeschwulst bot das Bild eines Lymphosarkoms. In neuester Zeit berichtet *H. Nakamura* über einen weiteren einschlägigen Fall. Bei einem 4-jährigen Mädchen bestand in der Stirngegend ein Tumor, Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen, in der Leber und den Nieren Infiltrate, die die Gefäßwand durchwucherten. Im lymphatisch leukaemischen Blutbild betrugen die großen Lymphozyten ca. 50 %. Nach Ansicht *Nakamura*'s soll der Tumor der Stirngegend, der auf ein Trauma zurückgeführt wird, den Beginn der Erkrankung darstellen. Infolge der Durchwucherung der Gefäße bildet sich sekundär die Leukaemie aus. Vor dem Durchbruch der Tumormassen in das Blut habe das Krankheitsbild einer Pseudoleukaemie entsprochen. In allerletzten Zeit findet sich noch eine Mitteilung über Leukosarkomatose von *Weber* und *Wolf*. Sie berichten über ein Lymphosarkom des Mediastinums, bestehend aus Lymphozyten und Lymphoblasten, bei gleichzeitiger z. T. großzelliger lymphatischer Leukaemie. Oxydasereaktion war negativ.

Die Zahl der Autoren, die die Ansicht *Sternberg*'s ablehnen, ist bei weitem größer. Es werden hier hauptsächlich vier Einwände gegen die *Sternberg*'sche Theorie erhoben. In erster Linie wurden auch einerseits bei kleinzelligen akuten und chronischen Leukaemien tumorartige aggressive Bildungen beobachtet, andererseits aber großzellige Leukaemien beschrieben ohne jegliches tumorartiges Wachstum. Ferner wird angegeben, daß bei vielen kleinzelligen Leukaemien makrolymphozytäre Elemente in mehr weniger großer Zahl vorkommen und schließlich daß Uebergänge konstatiert werden von kleinzelligen Leukaemien zu großzelligen und umgekehrt. Fast alle, weiter unten zum größten Teil aufgezählten Autoren kommen zu der Ansicht, daß die *Sternberg*'sche Leukosarkomatose von den übrigen Leukaemien als selbständige Krankheit nicht abzutrennen sei.

Wir erwähnen die einschlägigen Arbeiten in chronologischer Reihenfolge:

Zunächst sei auf eine Arbeit verwiesen, die schon vor der *Sternberg*'schen Untersuchung erschienen war und welche von vielen Autoren gegen *Sternberg* angeführt wird, nämlich eine Mitteilung von *Strauß,* der bei einer kleinzelligen lymphatischen Leukaemie sarkomatöse Tumoren des Thorax, der Lungen und in zahlreichen Lymphdrüsen beobachtete.

Gleich nach den ersten Mitteilungen von *Sternberg* demonstrierte *Türk* in der ärztlichen Gesellschaft Wien ebenfalls einen Fall von kleinzelliger Leukaemie mit gleichzeitigem Lymphosarkom der mesenterialen und retroperi-

tonealen Lymphdrüsen und zieht daraus den Schluß, daß die Leukosarkomatose keine besondere Form darstelle, da sowohl kleinzellige als auch großzellige Leukaemien bald mit bald ohne Tumorcharakter einhergehen und ferner da großzellige und kleinzellige Formen zusammen vorkommen. Zu einem ähnlichen Schluß kommt auch *Pietrowski,* der eine großzellige Leukaemie ohne atypische Wucherung beschreibt. Es besteht zwischen den lymphatischen Leukaemien und dem Lymphosarkom nur ein gradueller Unterschied, und sowohl die kleinzelligen als auch die großzelligen Leukaemien zeigen Uebergänge zum Lymphosarkom. *Lucksch* teilt zunächst einen Fall mit von lymphatischer Leukaemie, die anfangs kleine, später aber vorwiegend große Lymphozyten aufwies, und läßt die Fragen offen, ob nicht alle Fälle von großzelliger Leukaemie erst sekundär aus kleinzelligen entstünden und häufig erst im sekundären Stadium zur ärztlichen Beobachtung kommen. In einer zweiten Arbeit beschreibt *Lucksch* einen Fall von großzelliger lymphatischer Leukaemie ohne Bildung von Tumoren. Einen ähnlichen Fall teilt auch *Studer* mit.

Pappenheim, der die Frage in ausführlichen Arbeiten bespricht, nimmt Stellung gegen die Trennung der Leukosarkomatose von den leukaemischen Zuständen. Er unterscheit essentielle echte hyperplastische Leukaemien und symptomatische lymphosarkomatöse Schein-Leukaemien oder Sarkoleukaemien. Beide Formen können sowohl kleinzellig als auch großzellig sein, so daß einerseits bei der kleinzelligen Leukaemie Sarkoleukaemien vorkommen und anderseits auch die großzelligen Formen rein hyperplastische Leukaemien darstellen können. Der Blutbefund ist bei beiden Gruppen ein accessorisches Symptom. Die Blutüberschwemmung mit den Zellelementen stammt bei der essentiellen echten Leukaemie hauptsächlich aus dem Knochenmark bei der symptomatischen Form extramedullär aus dem Tumor. Auch in einer späteren Arbeit gibt *Pappenheim* die Existenz sarkomähnlicher Fälle akuter Lymphozytenleukaemie, namentlich der großzelligen Formen zu, leugnet aber, daß *alle* diese Fälle sich sarkoid verhalten.

Fabian, Nägeli und *Schatiloff* kommen in ihrer Untersuchung ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Leukosarkomatose nur eine Leukaemie darstelle mit partiellem lymphosarkomähnlichen Wachstum. Zwischen der echten kleinzelligen Leukaemie und der großzelligen wuchernden Form bestehen keine scharfe Grenzen. Es sind nicht zwei vollkommen selbständige, prinzipiell verschiedene sondern nur zwei graduell verschiedene Prozesse.

Weinberger sieht in der Leukosarkomatose eine Kombinationsform von Leukaemie mit lymphosarkomatöser Wucherung, wobei die Leukaemie die Hauptsache der Krankheit darstellt.

In seinem Lehrbuch nimmt *Nägeli* ebenfalls Stellung gegen die *Sternberg*'sche Ansicht aus den bereits mehrfach angeführten Gründen, daß sowohl kleinzellige Leukaemien mit aggressivem Wachstum beobachtet werden, als auch großzellige Formen ohne Tumorbildung. Auch er führt an, daß jede kleinzellige lymphatische Leukaemie auch Makrolymphozyten enthalte, ferner daß vielfach Uebergänge von kleinzelligen Formen zu großzelligen und umgekehrt beschrieben sind. In einem Punkte gibt er *Sternberg* Recht, daß nämlich ein Blutbefund mit viel Makrolymphozyten in der Regel auf einen malignen und fast immer akuten Verlauf hinweist, wobei sich dann bei der histologischen Untersuchung auch ein stärkeres Wachstum zeigt.

Von *Domarus* rechnet die Leukosarkomatose sowie das Myelom und das Chlorom zu den generalisierten Erkrankungen des hämatopoetischen Gewebes, die in einzelnen Zügen von der *Ehrlich*'schen Leukaemie abweichen und dem Scheine nach von diesen prinzipiell verschieden sind, dennoch aber, auf Grund ihrer Histogenese usw. zu den hyperplastischen Leukaemien gehören. Auch

Grätz kommt an Hand einiger mitgeteilter Fälle von einerseits kleinzelligen Leukaemien mit Tumorbildung und andererseits von großzelligen Leukaemien ohne aggressives Wachstum zu dem Schlusse, daß die *Sternberg*'sche Leukosarkomatose nicht zu Recht bestehe.

Zu ganz gleichem Resultat kommen auch *v. Müllern* und *Großmann*, die ebenfalls kleinzellige und großzellige Leukaemien beschreiben mit und ohne Aggressivität. Auch sie sehen zwischen den einzelnen Formen alle Uebergänge und halten die Aufstellung eines gesonderten Krankheitbegriffs für die Leukosarkomatose für untunlich.

In seinem Referate über die den Leukaemien verwandten Krankheitsprozesse schreibt *Herz*, daß eine ausgesprochene Tumorbildung bei der lymphatischen Leukaemie viel häufiger ist als bei der myeloischen Leukaemie und daß sie innerhalb der Gruppe der lymphatischen Leukaemie weit häufiger ist bei den Fällen mit akutem Verlauf. In seiner Zusammenfassung erwähnt *Herz*, daß die Leukosarkomatose von den meisten Hämatologen nicht als eine besondere Primärerkrankung des lymphatischen Apparats angesehen wird, wohl aber als eine Krankheit für sich, welche der lymphatischen Leukaemie verwandt ist.

Auch *Herxheimer*, ferner *E. Fränkel* haben sich in den letzten Jahren gegen die *Sternberg*'sche Auffassung ausgesprochen. Nach *Fränkel* hat die Leukosarkomatose mit den geschwulstbildenden Prozessen nichts zu tun, sie ist vielmehr den großzelligen Leukaemien zuzurechnen, die aus unbekannten Gründen zuweilen und zwar häufiger als die echten kleinzelligen Leukaemien zur Entwicklung größerer, den Eindruck des Malignen erweckenden Tumoren führen und sich durch eine, teils schon makroskopisch, teils erst mikroskopisch nachweisbare Aggressivität auszeichnen.

Im letzten Jahr berichtet *Reim* über eine akute lymphatische Leukaemie mit ausgedehnter Tumorinfiltration des Herzens und rechnet den Fall nicht zu der Leukosarkomatose. Nach ihm ist die akute großzellige Leukaemie keine Krankheit sui generis sondern von der kleinzelligen Form nur graduell verschieden.

Aus obiger Zusammenstellung ersehen wir, daß die Zahl der Autoren, welche den *Sternberg*'schen Standpunkt ablehnen, bei weitem größer ist als diejenige der Forscher, die die Leukosarkomatose anerkennen.

Bei der Unklarheit in dieser Frage ist die Mitteilung eines jeden einschlägigen Falles, der uns die Möglichkeit gibt, das strittige Krankheitsbild der einen oder der andern Krankheitsgruppe zuzurechnen, von besonderem Wert und erhebt sich über den Rahmen einer einfachen kusuistischen Mitteilung.

Im folgenden sei ein Fall einer chronischen myeloischen Leukaemie beschrieben, die während langer Zeit klinisch beobachtet werden konnte und die während ihres Verlaufs sich auszeichnete durch das Auftreten großer maligner Geschwulstbildungen. Ich gebe zunächst die Krankengeschichte, soweit sie mir zur Verfügung stand, wieder[1]).

H. M. Weißnäherin, 59 Jahre alt. Spitaleintritt 18. Juli 1914. *Anamnese:* Mit 14 Jahren hat Patientin eine schwere Unterleibsentzündung durchgemacht. Mit 19 Jahren Gebärmuttersenkung. Mit 29 Jahren Gelenkrheumatismus und eine Zeitlang Bleichsucht. Vor acht Jahren, beim Eintritt ins Klimakterium, Gebärmutterentzündung. Patientin war immer etwas schwächlich und hatte sonst keine weiteren Klagen. Ende Mai 1914 erkrankte sie mit starken Schmerzen in der linken Nierengegend, die auf Kataplasmen bald wieder verschwanden, dann traten nach einigen Wochen wieder die gleichen Schmerzen

[1]) Für die Ueberlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Dr. *Vonwiller*, Direktor der medizinischen Abteilung, zu Dank verpflichtet.

auf, die dann aber mehr nach vorn und am Abdomen in der Milzgegend lokalisiert waren. Der konsultierte Arzt konstatierte eine Milzvergrößerung. Am 18. Juli 1914 Eintritt in das Kantonsspital St. Gallen. Es wurden mehrfach Blutuntersuchungen vorgenommen, die das deutliche Bild einer myeloischen Leukaemie ergaben. Es fanden sich 150—200,000 weiße Blutkörperchen, die hauptsächlich aus Myelozyten und neutrophilen Leukozyten bestanden.

Am 29. Juli 1914 wurde die erste Bestrahlung der Milz (Röntgen) vorgenommen. Von da wurden bis im August 1915 im ganzen 19 Bestrahlungen der Milzgegend vorgenommen. Anfänglich hatte die Patientin nach den Bestrahlungen immer Schwindel, später nicht mehr. Patientin blieb eine Zeitlang im Krankenhaus, wurde dann nach Hause entlassen und jeweils zur Bestrahlung bestellt. Am 7. August 1915 trat Patientin abermals ins Krankenhaus ein. Seit ihrem Austritt aus dem Spital bis gegen Frühling 1915 hatte sie Temperatursteigerungen bis 38,6. Durch die Bestrahlungen nahmen die Schmerzen in der Milz- und Lebergegend ständig ab und verschwanden seit März 1915. In dieser Zeit bemerkte Patientin eine schwarze Blase am rechten Fuße, aus der sich Blut entleerte. Trotz lokaler Behandlung entstand mit der Zeit daselbst ein langsam wuchernder Tumor, der ihr anfänglich keine Schmerzen verursachte. Solche traten erst im Mai 1915 auf. Der Tumor wurde dreimal bestrahlt.

Status praesens: 8. August 1915. Große schlankgebaute Patientin in stark abgemagertem Ernährungszustand. Haut sehr blaß, schlaff, trocken. Pupillen eng. Conjunctivae, Sclerae weiß. Pupillen eng. Auf der Conjunctiva palpebrae dextrae ein erbsengroßes Knötchen. Zunge feucht, wenig belegt, am Halse ist die Schilddrüse beiderseits etwas vergrößert. Keine Drüsen. Thorax schmal, federnd. Lungen: Sonorer Schall. Vesikuläratmen. Keine Rasselgeräusche. Herz: Relative Dämpfung links etwas außerhalb neben dem rechten Sternalrand. Töne rein, momentan kein Geräusch. Puls klein, regelmäßig, 80. Lebergrenzen: oberer Rand in der Mamillarlinie, am unteren Rand der sechsten Rippe. Unterer Rand reicht bis zur Nabelhöhe. Konsistenz hart. Oberfläche glatt. Milz: Der vordere Rand reicht bis 2 cm links vom Nabel. Der untere Rand bis in die Höhe der Spina anterior superior. Konsistenz hart. Uebriges Abdomen weich, gut eindrückbar. Keine Resistenz fühlbar. Unterhalb des Ligamentum Poupartii beiderseits Drüsen: links kleinere indolente, rechts größere schmerzhafte. Am lateralen Fußrande rechts, mehr gegen die Planta pedis zu gelegen, findet sich ein Tumor, der über die Oberfläche vorspringt, die Oberfläche ist in einer Ausdehnung eines Fünffrankenstücks ulceriert und zeigt momentan schwarze gangränöse Verfärbungen. (Röntgenwirkung.) In der Tiefe sitzt er fest. Der Tumor ist auf Druck leicht schmerzhaft. Die mikroskopische Untersuchung einer Probeexcision (Dr. *Saltykow*) ergab Sarcoma rotundo cellulare. Trotz mehrfacher Bestrahlung zeigt der Tumor ein stetes wenn auch langsames Wachstum.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 50 %, Erythrozyten 2,126,000, Leukozyten 90,500.

Patientin wird in dreiwöchentlichen Interwallen bestrahlt. (Milz und Leber)

10. August. Patientin klagt sehr viel über Schmerzen im rechten Bein. 28. August. In der rechten Inguinalgegend sind die Inguinaldrüsen vergrößert und schmerzhaft und der Tumor am rechten Fuß ist größer geworden. 5. September. Auch in der rechten Kniekehle ist ein kleiner Tumor aufgetreten. Das Bein ist geschwollen. 16. September. Trotz Bestrahlungen mit Röntgen ist der Fußtumor größer geworden. Es wird nun während $11^1/_2$ Stunden Mesothorium (58 mg) aufgelegt. 20. September. Patientin klagt über starke Schmerzen im Bein, dieses ist stärker geschwollen, die Inguinaldrüsen sind

größer geworden. Auch im Abdomen fühlt man Drüsenanschwellungen. Die Oberfläche des Tumors fängt an zu nekrotisieren. Zeitweise treten Blutungen auf. Milz und Leber sind etwas größer geworden. 17. September. Das Allgemeinbefinden ist sehr schlecht, Patientin beklagt sich über Doppelsehen. Der linke Abducens ist gelähmt. Ebenso der Levator Palpebrae superioris. 27. September. Blutuntersuchung: Haemoglobin 65 %, Erythrozyten 3,600,000, wenig Poikilozytose und Anisozytose, weiße Blutkörperchen 199,200, sehr reichlich Myelozyten und Multinukleäre. 28. September. Patientin bricht häufig. 15. Oktober. Ptosis am linken Auge und Sphinkterlähmung (Okulomotoriuslähmung). Bence-Jones-Eiweißkörper fehlt. 23. Oktober. Unter zunehmendem Marasmus Exitus.

Sektionsbefund: S. 230. 1915. (Dr. *Schönberg.*) Mittelgroße weibliche Leiche von mäßigem Ernährungszustand und grazilem Körperbau. Haut glatt, die beiden unteren Extremitäten ziemlich stark oedematös. Die rechte Pupille weiter als die linke. Zähne am Unterkiefer defekt. Totenstarre an den unteren Extremitäten ausgebildet, sonst gelöst. Totenflecken reichlich. Ueber dem Sakrum ein kleiner oberflächlicher Decubitus. Am rechten Fuß an der Fußkante ungefähr in der Mitte ein 9 : 8 cm großer, im Maximum 2 cm prominierender Tumor mit grauroter zum Teil mit grünlichem Schorf bedeckter Oberfläche. Die Oberfläche ist etwas höckerig. In der Umgebung des Tumors befinden sich ziemlich reichlich flache, teils ulzerierte, teils von Epidermis bedeckte $^1/_2$—1 cm große Knoten. Auf Schnitt zeigt der Tumor etwas lappigen Bau. Die Lappen unscharf begrenzt, grauweiß, trüb, zum Teil gelb, nekrotisch, zum Teil etwas durchblutet. Es läßt sich etwas trüber Saft abstreifen. In der Tiefe des Tumors liegen zahlreiche Sehnen vor, die von Tumormassen frei sind. Der Tumor greift nirgends auf den Knochen über, sondern ist von diesem durch eine ziemlich breite Fett- und Fascienschicht getrennt. In der rechten *Inguinalgegend* befindet sich ein derbes Paket Drüsen. Haut darüber ziemlich verschieblich. Im Gesichte rechts eine leicht gestielte ca. $^1/_2$ cm messende papilläre Warze. Fettpolster spärlich, dunkelgelb. Muskulatur mäßig entwickelt, braunrot, von guter Transparenz. Mammae fettarm, Drüsenkörper mäßig entwickelt. Leber: in der Mamillarlinie und in der Mittellinie je 13 cm vorliegend. Milz reicht in der linken Mamillarlinie 11 cm unterhalb den Rippenbogen und ist vorne mit dem seitlichen Leberrand fibrös verwachsen, sie ist mit dem Brustkorb wie mit der vorderen Bauchwand ebenfalls fest verwachsen. Zwerchfell rechts fünfte Rippe, links fünfter Intercostalraum. Blase mäßig stark gefüllt, Darmschlingen von mittlerer Füllung, Serosa leicht injiziert, glatt. Im kleinen Becken kein abnormer Inhalt. Die erste Rippe verknöchert, sonst Rippen knorpelig, asbestartig degeneriert, z. T. leicht verknöchert. Lungen wenig retrahiert nicht kollabiert, beiderseits mit wenig strangförmigen Adhäsionen. In den beiden Pleurahöhlen je 150 ccm seröse Flüssigkeit. Herzbeutel drei Finger breit vorliegend enthält 150 ccm einer ähnlichen Flüssigkeit.

Herz etwas groß, rechts schlaff, links kontrahiert, subepikardiales Fett spärlich, dunkelgelb. Venöse Ostien für zwei Finger durchgängig. In den Höhlen ziemlich reichlich flüssiges Blut, trübe gelbgraue Cruormassen und markähnliche Speckgerinnsel. Mitralklappen an den freien Rändern verdickt und verkürzt, ebenso die Sehnenfäden. Papillarmuskeln kräftig. Aortenklappen an der Basis leicht verdickt. Aorta zeigt vereinzelte, kleine gelbe Trübungen. Umfang der Aorta 7,5 cm. Trikuspidalis in geringem Grade verdickt. Pulmonalklappen, Pulmonalis zart, Umfang 8 cm. Ventrikel namentlich rechts erweitert. Trabekel abgeflacht. Endocard links weißlich verdickt, sonst zart. Wanddicke links 12 mm, rechts 3 mm. Muskel leicht gelblichbraun, von guter

Transparenz, mit vereinzelten kleinen grauweißen Schwielen. Foramen ovale geschlossen. Kranzarterien zart.

Zunge mit dickem graugelbem Belag, ohne Blutung. Tonsillen, Pharynxfollikel klein. Pharynx, Oesophagus, Larynx und Trachea blaß. Schilddrüse beiderseits groß, groblappig, kolloidreich, mit vereinzelten kleinen Trübungen. Umfang 5,5 cm. An einer Stelle des linken Lappens ein 4:5 mm messender grauweißer Herd. Die unteren Cervicaldrüsen groß, anthrakotisch.

Die *Lungen* von gutem Volumen. Die Pleura mit Ausnahme von bindegewebigen Adhäsionen glatt und spiegelnd. Auf Schnitt: Das Gewebe überall gut lufthaltig, glatt, gut kompressibel, feucht, blutreich. Im linken Unterlappen auf der Pleura ein 4 und ein 6 mm messender grauroter bis dunkelroter Tumorknoten. An der Spitze des rechten Oberlappens ist das Gewebe in einem 1 zu 2 cm messenden Bezirk anthrakotisch. Pleura darüber knorpelartig verdickt Bronchien leicht gerötet, Pulmonalarterien zart. Bronchialdrüsen klein, anthrakotisch.

Milz: 24 zu 14 zu 7 cm groß (1120 g schwer). Kapsel mit zahlreichen fibrösen Auflagerungen, teils grauweißlich knorpelähnlich verdickt. Auf Schnitt: graugelblich rot, dicht durchsetzt von kleinsten etwa 1—1½ mm messenden, blaßgelben etwas trüben Flecken, dazwischen befinden sich reichlich ½—1—1½ cm messende meist rundliche Knoten. Diese teils grauweiß trüb z. T. zentral leicht zerfallen. Follikel sind nicht erkennbar ebensowenig die Trabekel. Konsistenz der Pulpa ziemlich fest.

Nebennieren: klein, Rinde fettarm, Mark schmal.

Linke Niere: etwas klein, mit geringer Fettkapsel, fibröse Kapsel gut abziehbar. Oberfläche leicht fein granuliert mit vereinzelten kleinen unregelmäßigen Einziehungen. Dazwischen vereinzelte 2—3 mm messende, grauweiße, trübe sich leicht in die Tiefe fortsetzende Herde. Auf Schnitt ist die Rinde im Ganzen schmal, 4—5 mm. Zeichnung deutlich. Blutgehalt und Transparenz gut. In den Nierenkelchen, wie im Nierenbecken zahlreiche Harnsäurekonkremente. In der Vena cava inf. gelbes Speckgerinnsel.

Die *rechte Niere:* etwas größer als links. Blutgehalt etwas geringer, Zeichnung etwas undeutlich. Rinde etwas breiter.

Schleimhaut des *Magens* und *Duodenums* blaß und glatt. Große Gallenwege ohne Besonderheiten.

Leber: sehr groß 26:24:10 cm (Gewicht 3100 g). Oberfläche zeigt zahlreiche 1—2 cm große, sowie kleinere, flache Knoten. Oberfläche sonst glatt. Auf Schnitt ist die ganze Leber durchsetzt von sehr reichlich ½—1 cm messenden teils grauweißen, trüben, z. T. erweichten Knoten. Daneben finden sich zahlreiche 2—3 mm messende teils grauweiße, trübe, teils dunkelrote Herde, sowie rundliche, 3—4 mm messende, cystische Räume. Das Lebergewebe zwischen den Tumormassen zeigt einen guten Blutgehalt, gute Transparenz und Konsistenz.

Gallenblase: ohne Besonderheit.

Pankreas: ohne Besonderheit.

Mesenterialdrüsen: klein, grauweiß. Aorta und abgehende Gefäße mit geringgradigem Atherom. In den Femoralvenen flüssiges Blut. Längs der Aorta zahlreiche 3—4 cm messende Drüsen, von grauweißen und graurötlichen Tumormassen durchsetzt, von weicher Konsistenz.

In der *rechten Inguinalgegend* sitzt nach oben bis gegen die Articulatio sacro-iliaca hinaufreichend, ein großes Drüsenpaket, durchsetzt von grauroten und grauweißlichen, trüben, z. T. nekrotischen Tumormassen.

Schleimhaut des *Dünndarm* hyperämisch, etwas injiziert. Follikel und Payer'sche Plaques nicht vergrößert.

Schleimhaut des *Dickdarm* blaß. Follikel klein.

Appendix ohne Besonderheit.

Harnblase: enthält klaren Urin. Schleimhaut glatt, blaß.

Vagina ohne Besonderheit. Uterus zeigt außer einzelnen kleinen, intramuralen, z. T. verkalkten Myomen nichts Besonderes. Die Ovarien sind klein. Tuben ohne Besonderheiten.

Schädeldach: dickwandig, Diploe reichlich, blaßgrau. Innenfläche glatt und spiegelnd. In den Sinus flüssiges Blut und Speckgerinnsel. Die weichen Häute der Convexität stellenweise getrübt, sonst zart. Gehirnbasis ohne Besonderheit. Ventrikel nicht erweitert. Ependym zart. Gehirnsubstanz von guter Konsistenz feucht. Zentrale Ganglien, Pons, Medulla oblongata ohne Besonderheit. Die Gegend der Sella turcica und des Clivus zeigt den Knochen vielfach erweicht, von grauroten und grauweißen, trüben, weichen Tumormassen durchsetzt, die die in die Orbita eintretenden Nerven umwachsen.

Der *Augenhintergrund* zeigt beidseits einzelne punktförmige Blutungen. Papille ohne Besonderheit.

Wirbelkörper sind graurot, vielfach durchsetzt von kleinen grauweißen, trüben Herden und größeren bis 1 cm messenden grauroten Knoten. Die *Rippen* zeigen ebenfalls im Mark zahlreiche graurote Herde. *Femurmark* dunkelrot durchsetzt von unregelmäßigen, grauroten und grauweißen, trüben, weichen Massen, die meistens in Knotenform sich finden. An der Femurepiphyse oben eine $^1/_2$ zu 1 cm messende, etwas keilförmige trübgelbe Partie. Oberhalb des *rechten Kniegelenks* in der Muskulatur an der Hinterfläche des Oberschenkels ein etwas lappiggebauter 5—6 cm messender Tumor von ähnlicher Beschaffenheit wie der am Fuße.

Bakteriologische Untersuchung.

Es wurden aus dem Herzblute Boullionkulturen angelegt. Nach 24 Stunden wuchsen grampositive Stäbchen, die nicht näher bestimmt wurden.

Anatomische Diagnose: Myeloische Leukaemie mit Tumoren am rechten Fuße, in den inguinalen und retroperitonealen Lymphdrüsen, in der Leber, der Milz, den Lungen sowie im Knochenmark der Rippen, der Wirbelkörper, des Femur und Schädelbasis. Chronischer Milztumor. Dilatation des Herzens. Intramurale Uterusmyome.

Mikroskopische Untersuchung.[1])

Tumor am Fuße: bei Lupenvergrößerung zeigt der Tumor geringe Andeutung von lappigem Bau. Er scheint im ganzen sehr zellreich, auf der Oberfläche finden sich ausgedehnte Nekrosen. Bei schwacher Vergrößerung ist der Tumor oberflächlich stellenweise von Cutis bedeckt, deren Epithel eine geringe atypische Wucherung zeigt, an den meisten Stellen fehlt die Haut und der Tumor zeigt auf der Oberfläche ausgedehnte Nekrosen und starke Leukozyteninfiltration.

Der Tumor erscheint bei einer allgemeinen Uebersicht durch breite kernarme Bindegewebszüge mehr oder weniger in Lappen geteilt, die ihrerseits vielfach aus kleinen soliden Zellnestern zusammengesetzt sind, andere Lappen zeigen mehr eine diffuse unregelmäßige Lagerung der Zellen. In den tieferen Partien dringt das Tumorgewebe unregelmäßig gegen das Fettgewebe und die Muskulatur vor. Bei starker Vergrößerung zeigt sich der Tumor fast durchwegs aus gleichartigen Zellen zusammengesetzt, die, wie erwähnt, teils diffus, teils in kleinen Nestern gelagert sind. Zwischen den Zellen, teils mehr zwischen den einzelnen Zellverbindungen findet sich ein ziemlich schmales, stellenweise

[1]) Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Teile der innern Organe und sämtlicher Tumoren teils in Formol, teils in Alkohol fixiert und nach der üblichen Methode in Gefrierschnitten, Celloidin- und Paraffinschnitten untersucht.

breites, kernarmes bindegewebiges Stroma mit einer mittleren Zahl von Gefäßen, in deren Lumen sich sehr zahlreiche Leukozyten und Myelozyten finden. Die Tumorzellen selbst sind ziemlich groß, etwa 2—3 mal so groß als ein Leukozyt. Ihre Form ist polyedrisch, z. T. mehr rundlich. Das Protoplasma der Zellen ist im ganzen hell, färbt sich mit Eosin schwach rötlich. Die Granulationen sind bei gewöhnlicher Färbung nicht erkennbar. Der Kern ist groß, teils rundlich, teils mehr länglich, teils unregelmäßig bläschenförmig, mit scharfen Grenzen, die Chromatinsubstanz färbt sich mit Hämalaun schwach bläulich und zeigt in allen Kernen mehrere stellenweise zahlreiche kleinste dunkelblaugefärbte Kernkörperchen, vielfach finden sich auch im Kern einzelne kleine rundliche Körper, die sich mit Eosin leicht rot färben. Die Zellgrenzen sind nur an den Stellen erkennbar, wo die Zellen in mehr lockerem Verband liegen, während sie in den Zellsträngen und Nestern unscharf sind. Vereinzelt finden sich am Kern pyknotische Veränderungen, dieser ist dann groß, schollig, verklumpt, z. T. verschmelzen mehrere Kerne miteinander. Hie und da sieht man zwischen den Tumorzellen große, rundliche bis unregelmäßige Riesenzellen, mit mehreren kleineren bläschenförmigen Kernen in unregelmäßiger Anordnung. Kernteilungsbilder sieht man im Tumorgewebe ziemlich häufig. Gleich nach der Sektion wurden kleine Tumorstücke in Formol fixiert und in Gefrierschnitten nach *Schultze* auf *Oxydasereaktion* geprüft. Es zeigen sich überall im Tumor im Protoplasma der Zellen und in den Kernen reichlich dunkelblau gefärbte Granula.

In den tieferen Partien dringt der Tumor unregelmäßig in Form von schmäleren und breiteren Nestern in das umgebende Fett und Fasciengewebe sowie in die Muskulatur vor. Ueberall im Tumorgewebe finden sich ausgedehnte Nekrosen und stellenweise Blutungen. *Der Tumor der Kniekehle* zeigt histologisch vollständig dasselbe Aussehen wie die eben erwähnte Geschwulst am Fuße. Auch hier besteht das Gewebe der Hauptsache nach aus großen protoplasmareichen Zellen mit bläschenförmigem Kern und positivem Ausfall der *Oxydase*reaktion. Ueberall finden sich reichlich Kernteilungsbilder.

Mikroskopische Untersuchung der Milz: der Bau der Milz ist ziemlich stark verwischt; die Follikel sind im allgemeinen sehr spärlich, klein. Vielfach liegt nur ein schmaler Saum von Lymphozyten um eine Arterie. Die Trabekel sind im ganzen gut ausgebildet, zellarm.

Die Pulpa ist dicht durchsetzt von kleinsten bis etwa $^1/_2$ cm im Durchmesser haltenden Herden, die schon bei Lupenvergrößerung als hellere Knoten erkennbar sind und vielfach zentrale Nekrosen und Blutungen aufweisen. Die Knoten zeigen in ihrer Zusammensetzung dasselbe Bild, wie wir es an den oben erwähnten Tumoren bereits beschrieben haben; sie bestehen aus den nämlichen großen Zellen, die meist diffus, teilweise aber auch in Andeutung von Nestern gelagert sind. Sie sind im allgemeinen beträchtlich groß, rundlich, länglich oder polymorph, chromatinarm, mit deutlichen Grenzen und mehreren kleinen, dunkelgefärbten Kernkörperchen, sowie einzelnen, kleinen rundlichen, sich mit Eosin rosa färbenden Einschlüssen. Das Protoplasma ist nur stellenweise erkennbar und nur besonders an den Stellen, wo die Zellen in lockerm Verbande liegen. Es ist im Allgemeinen reichlich, färbt sich mit Eosin blaßrosa und zeigt eine polyedrische Form. An anderen Stellen ist das Protoplasma nur wenig erkennbar mit sehr undeutlichen Zellengrenzen. Zwischen diesen Zellen zerstreut liegt eine mittlere Menge von Leukozyten, auch hier sieht man häufig, wie bereits am Fußtumor beschrieben, teils pyknotische Kernbilder, teils unregelmäßige mehrkernige Riesenzellen, sowie vielfach deutliche Mitosen. Ein bindegewebiges Gerüst ist in den Knoten stellenweise ausgebildet in Form von schmalen Septen, die die Tumorzellen in einzelne Nester trennen; im

größten Teil der Knoten ist das Retikulum sehr spärlich; man erkennt zwischen den Geschwulstzellen nur vereinzelte spindelförmige Bindegewebskerne. Die kleinsten Knoten bestehen nur aus einer Gruppe von mehreren der beschriebenen Zellen. Die Abgrenzung der Knoten gegen das Pulpagewebe ist im ganzen unscharf; man sieht hier vielfach kleine Tumornester in das Gewebe vordringen. Die übrige Milzpulpa zwischen den Tumorknoten zeigt das Bild einer myeloischen Umwandlung, wie wir sie sonst bei myeloischen Leukaemien zu sehen gewohnt sind. Ueberall liegen neben Lymphozyten auch Leukozyten und sehr reichlich Myelozyten, die ebenso wie die Zellen in den Knoten eine positive Oxydasereaktion geben; doch sind durchwegs die Zellen, die frei in der Pulpa liegen im Ganzen kleiner als diejenigen der Geschwulstknoten.

Größere Zellen werden eher spärlich beobachtet. Die peripheren Partien in der Milz zeigen großen Blutreichtum.

In den angeschnittenen Blutgefäßen liegt reichlich myeloisches Blut.

Mikroskopische Untersuchung der von Tumormassen durchsetzten Lymphdrüsen: die untersuchten Lymphdrüsen sind vollständig durchsetzt von diffus und z. T. in Nestern gelagerten Zellen, die in ihrem Aussehen im Ganzen identisch sind mit den bereits beschriebenen Tumorelementen; nur sind die Zellen etwas kleiner und die Zellgrenzen unscharf. Im Tumor finden sich sehr reichlich erweiterte Blutgefäße, sowie ausgedehnte Nekrosen und Blutungen. In der Peripherie der Knoten findet sich spärlich lymphadenoides Gewebe.

Mikroskopische Untersuchung der Leber: die ganze Leber erscheint bei schwacher Vergrößerung durchsetzt von sehr zahlreichen und zellreichen Herden, deren kleinste nur aus einigen Zellreihen bestehen, während die größten den oben im Sektionsprotokoll erwähnten Durchmesser zeigen. Die Knoten sind teils durch komprimierte und atrophische Leberzellbalken ziemlich scharf begrenzt, teils ist die Abgrenzung gegen das Lebergewebe hin unscharf, indem die Tumorzellen in kleinen Strängen und Nestern in das umgebende Lebergewebe vordringen und hier stellenweise stark verschmälerte atrophische Leberzellbalkenreste einschließen. Im Zentrum der Knoten selbst kann man nur stellenweise kleinste Reste von Lebergewebe unterscheiden. Die Herde bestehen durchwegs aus den großen und mittelgroßen, bereits mehrfach geschilderten Tumorzellen, zwischen denen sich vielfach auch Lymphozyten und spärlich Leukozyten finden.

Nekrosen sind im großen Ganzen spärlich. Hie und da sieht man inmitten der Tumorherde unregelmäßige von Tumorzellen begrenzte Räume mit homogenem mit Eosin rotgefärbten Inhalt, zwischen dem teilweise Blut sich befindet. Das Lebergewebe zwischen den Knoten zeigt einen verwischten Bau. Die Glisson'schen Scheiden sind nicht verbreitert, in den großen Gefäßen findet sich vielfach myeloisches Blut. Die Leberbalken sind im Ganzen breit, gut entwickelt z. T. schmal mit braunen Pigmenteinlagerungen. Zwischen den Leberbalken überall sehr reichlich kernhaltige Blutelemente, unter denen Leukozyten und Myelozyten dominieren. Vielfach sieht man zwischen den Leberzellbalken in den Capillaren circumscripte rundliche und längliche große Zellen mit bläschenförmigem Kern, die allmählich zu den oben erwähnten größeren und kleineren Knoten übergehen. Im Allgemeinen hat man den Eindruck, daß die Zellen in den Knoten durchschnittlich größer sind als die als Myelozyten anzusprechenden Zellen in den Blutkapillaren; doch finden sich auch hier zwischen den Myelozyten größere Formen, die das gleiche Aussehen bieten wie die Tumorelemente. Bei Anstellung der *Oxydasereaktion* zeigen zahlreiche Zellen in den Blutkapillaren sowie in den Knoten dunkelblaue Körnchen.

Die multiplen Tumorknoten im Knochenmark weisen ebenfalls vollständig den gleichen Bau auf wie die Tumoren am Fuße, in der Leber und in der Milz.

Die Tumormassen zeigen teils kleine solide Zellnester, durch schmale gefäßreiche Bindegewebsstränge getrennt, teils sind es mehr große Knoten von diffusem Bau. Die Zellen decken sich in ihrer Größe und ihrem Aussehen vollständig mit denjenigen in den anderen Organen, so daß wir von einer wiederholten Beschreibung absehen. In den Kapillaren finden sich sehr reichlich Lymphozyten und Myelozyten Das Knochenmark in den umgebenden Knoten zeigt massenhaft Myelozyten, die im Ganzen etwas kleiner sind als die Tumorzellen, doch zu diesen alle Uebergänge aufweisen; daneben finden sich reichlich vielfach kernhaltige rote Blutkörperchen. Stellenweise zeigt das Mark eine fibröse Umwandlung. Die Abgrenzung der Tumorknoten vom übrigen Knochenmark ist im Ganzen etwas unscharf, das Markgewebe ist besonders durch seinen Gehalt an Erytrozyten erkennbar. Im Tumor finden sich ausgedehnte Nekrosen. *Die Knoten in den Lungen* sowie in der *Niere* zeigen vollständig gleichen Bau wie die Knoten in den anderen Organen.

In den Kapillaren findet sich ausgesprochen myeloisches Blut. Das Parenchym zeigt nichts Besonderes. *Die Schilddrüse* bietet das typische Bild einer Struma colloides nodosa mit großen colloidgefüllten Bläschen, mit abgeflachtem Epithel und wenig bindegewebigem Stroma. Auch hier liegen vereinzelte kleine Tumorherde, die den gleichen Bau zeigen, wie die übrigen Geschwulstknoten. Der *Herzmuskel* zeigt außer geringgradiger perinucleärer Ansammlung von braunem Pigment keine Veränderung. In den Kapillaren findet sich myeloisches Blut. Auch die *Nebennieren* weisen außer dem myeloischen Inhalt der Blutgefäße keine Veränderung auf.

Kurz vor dem Tode wurden von klinischer Seite von der Patientin *Blutabstriche* gemacht und der Prosektur zur Untersuchung überlassen. Die procentuale Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen ist folgendermaßen:

Neutrophile Leukozyten	27,8
Eosinophile „	1,0
Basophile „	0,6
Lymphozyten	0,7
Neutrophile Myelozyten	68,9
Eosinophile „	0,3
Basophile „	0,3
Uebergangsformen	0,4

(gezählt wurden 1000 Zellen).

Es fanden sich ziemlich reichlich Normoblasten und Megaloblasten.

Die Myelozyten sind von sehr verschiedener Größe; einzelne Zellen sind groß, andere klein nur etwas größer als Leukozyten, alle besitzen einen blaßgefärbten, bläschenartigen Kern mit Kernkörperchen und Zelleinschlüssen. Das Protoplasma ist blaß und zeigt überall deutliche Granula.

Zusammenfassung: In unserer Schilderung handelt es sich um eine 59 Jahre alte Frau, welche auf der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals während 15 Monaten beobachtet wurde; anamnestisch ist nichts besonderes zu erwähnen.

$1^1/_2$ Monate vor Spitaleintritt hatte sie Schmerzen in der linken Seite. Verschiedene Blutuntersuchungen wurden kurz nach dem Eintritt der Patientin ins Kantonsspital vorgenommen und ergaben das Blutbild einer myeloischen Leukaemie. Die Patientin wurde in häufigen Sitzungen in der Milzgegend mit Röntgen bestrahlt.

Im März 1915 wurde bei der Patientin an der Fußsohle eine kleine schwarze Blase bemerkt, aus der sich Blut entleerte. Langsam wachsend entstand daraus später ein Tumor. Eine Probeexcision aus der Geschwulst ergab die Diagnose: Rundzellensarkom (*Saltykow*). In der Folgezeit vergrößerten sich die Inguinaldrüsen; es entstand in der rechten Kniekehle eine kleine Geschwulstbildung. Ende September 1915 trat Doppelsehen auf und es wurde eine Lähmung des linken Abducens diagnostiziert. Eine kurz vor dem Tode vorgenommene Blutuntersuchung ergab 199,200 weiße Blutkörperchen und 3,600,000 rote Blutkörperchen, Haemoglobin 65 %, Neutrophile Leukozyten 27,8 %, Myelozyten 68,9 %.

Eine Untersuchung auf Bence-Jones'schen Eiweißkörper fiel negativ aus.

Die Sektion ergab den Eindruck eines malignen Tumors mit allgemeiner Metastasierung. Es fand sich ein großer oberflächlich ulzerierter Tumor am Fuße, der makroskopisch das Bild eines Sarkoms bot. In den inneren Organen, namentlich in Milz und Leber, dann auch in den Lungen- und Schilddrüsen sah man zahlreiche Geschwulstknoten wechselnder Größe, die sich in ihrem Aussehen deutlich vom übrigen Parenchym abhoben. Auch das Mark sämtlich untersuchter Knochen war durchsetzt von ähnlichen Tumormassen. Die Lymphdrüsen waren z. T. vergrößert und von Tumor erfüllt. Auch an der Schädelbasis fand sich eine den Knochen und die Umgebung infiltrierende Geschwulstmasse.

Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich zunächst in allen untersuchten Organen das Bild einer myeloischen Leukaemie, mit Ueberfüllung der Kapillaren mit weißen Blutkörperchen. Die Tumoren wiesen überall den gleichen Bau auf. Dieser war teils diffus, teils ließ er eine mehr lappige Anordnung erkennen. Durchgehend waren die Knoten zusammengesetzt aus großen polyedrischen Zellen mit bläschenförmigem Kern und deutlichen Einschlüssen. Die Protoplasmagrenzen waren im allgemeinen unscharf nur stellenweise erkennbar. Ein Reticulum konnte nicht überall nachgewiesen werden. Eine gleich nach der Sektion vorgenommene *Oxydasereaktion* nach *W. H. Schultz* fiel deutlich positiv aus, sowohl im Tumor als im Inhalt der Blutkapillaren. Die Abgrenzung der Geschwulstknoten nach außen hin war oft unregelmäßig, und man erhielt oft den Eindruck eines infiltrierenden malignen Wachstums.

Im Allgemeinen waren die Geschwulstzellen im Verhältnis zu den Myelozyten der Blutkapillaren größer; doch fanden sich einesteils auch zwischen diesen Zellen kleinere Formen, anderenteils sahen wir auch im Blutbilde vielfach große Elemente, die dann mehr den Tumorelementen entsprachen.

Resumierend haben wir bei unserer Beobachtung einen Fall von myeloischer Leukaemie, kombiniert mit dem Auftreten zahlreicher durch ihre Ausbreitung und ihr Wachstum maligne erscheinende Tumoren. Aus dem Aussehen der Geschwulstzellen und auf Grund des positiven Ausfalls der Oxydasereaktion müssen wir die Tumorzellen der myeloischen Reihe zuteilen. Granulafärbung in Schnittpräparaten wollte uns nicht gelingen, da das Material bereits längere Zeit in Formol gelegen hatte.

Es ist uns daher unmöglich, die Tumorzellen in Myelozyten oder Myeloblasten zu unterscheiden.

Wie haben wir uns unser Krankheitsbild zu erklären?

Nach den klinischen Beobachtungen handelte es sich um einen Fall von ausgesprochener chronischer myeloischer Leukaemie, bei der im Verlauf der Krankheit, der fast 1½ Jahre betrug, sich Tumoren am Fuße und in der Kniebeuge entwickelten.

Eine Milzvergrößerung war von Anfang an konstatiert worden. Ob die Knoten in den inneren Organen schon vor der Blutveränderung bestanden

haben, ist nicht möglich zu entscheiden, die beobachtete Milzvergrößerung konnte möglicherweise schon durch die Tumorbildungen bedingt sein. Nach den Ergebnissen der klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen steht nur fest, daß wir in unserem Fall eine Kombination vor uns haben von einer chronischen myeloischen Leukaemie mit multiplen myeloischen Tumoren, die ihrem Wachstum nach den Charakter einer malignen Geschwulst zeigen.

Wenn wir unsere Beobachtung mit den in der Literatur niedergelegten Fällen vergleichen, so müssen wir zugeben, daß sie am ehesten zu dem von *Sternberg* als Myelosarkomatose bezeichneten Krankheitsbild zu rechnen wäre. Wir würden dann gleichzeitig voraussetzen, daß die Tumoren vor der Blutveränderung aufgetreten sind, wofür wir allerdings keinerlei Beweispunkte anführen können.

Das späte Auftreten der Geschwülste an den Beinen könnte im Gegenteil dagegen sprechen. Doch könnte es sich auch hier um eine stärkere Ausschwemmung von Myelozyten aus dem Blute handeln, ähnlich den leukaemischen Infiltraten. Die Veränderung im Blute wäre aber ihrerseits bedingt durch primäre Tumoren an den inneren Organen.

Gegen die Annahme, daß es sich um eine Myelosarkomatose handelt, könnte der Umstand sprechen, daß wir nicht das von *Sternberg* geforderte großzellige Blutbild haben, und daß unser Fall außerordentlich chronisch verlief. Auch der Unterschied in dem Aussehen zwischen den Myelozyten im Blute und den Tumorzellen, die aber durch die Oxydasereaktion zur myeloischen Reihe gewiesen werden, deckt sich nicht ganz mit den von *Sternberg* beschriebenen Fällen, bei denen die Blutzellen und die Tumorzellen vollständig identisch waren. Auf den Umstand, daß in unserem Falle die Grünfärbung des Knochenmarks fehlte, können wir kein großes Gewicht legen, da von allen Autoren die Gegenwart des Farbstoffes als etwas Zufälliges, nicht zum Krankheitsbild erforderliches, angegeben wird. Immerhin möchten wir darauf hinweisen, daß alle in der Literatur niedergelegten Fälle von Myelosarkomatose die Grünfärbung des Markes verzeichnen, also als Chloromyelosarkomatose bezeichnet werden müssen. Unser Fall wäre in dieser Hinsicht isoliert.

Eine andere Möglichkeit, unseren Fall zu erklären, wäre die, daß wir eine primäre Myelom- oder Myelozytombildung im Knochenmark annehmen, wodurch dann sekundär das Knochenmark zu gesteigerter Tätigkeit angeregt würde, was eine Ausschwemmung von Myelozyten im Blut zur Folge hätte; es ist ja eine bekannte Tatsache, daß bei Tumoren des Knochenmarks jeglicher Art sekundär eine Myelaemie verursacht werden kann.

Gegen die Auffassung eines primären multiplen Myelozytoms spricht einmal das Fehlen des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers und dann der außerordentliche Reichtum des Blutes an Myelozyten bis zu 60 %. Unseres Wissens zeigt die Myelaemie, hervorgerufen durch Knochenmarkstumoren, nie so hohe Grade.

Wir haben oben bemerkt, daß es uns nicht möglich ist, zu unterscheiden, ob die Tumorbildungen zeitlich der Blutveränderung vorausgegangen sind. Nehmen wir nun an, daß das Auftreten der Geschwülste nach der leukaemischen Erkrankung des Blutes erfolgt ist, wofür uns aus der klinischen Beobachtung unseres Falles keinerlei Hindernisse entgegentreten, so hätten wir eine myeloische Leukaemie vor uns, die in ihrem Verlauf aus uns unbekannter Ursache einen malignen Charakter annimmt und zur Bildung von Geschwülsten mit infiltrierendem Wachstum führt. Eine solche Ansicht würde sich mit der Ansicht der Autoren decken, die die Möglichkeit zugeben, daß es bei den Leukaemien wenn auch vorwiegend bei den großzelligen, aber auch bei den kleinzelligen, zur Bildung von Tumoren kommen kann, die durch Aggressivität gekennzeichnet sind. Wie gesagt, ist die Ursache der malignen Entartung einer Leukaemie gewöhnlich

nicht zu eruieren, wie wir ja auch sonst die Umwandlung eines benignen Tumors in einen bösartigen nicht ohne weiters erklären können. In unserem Falle hatten wir vielleicht die Möglichkeit, für die maligne Entartung eine erklärende Ursache anzuführen. Wie aus der Krankheitsgeschichte ersichtlich ist, wurde die Patientin während langer Zeit mit Röntgenstrahlen behandelt. Es ist nun nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß eine solch langdauernde Röntgenwirkung möglicherweise auf den Charakter der Leukaemie einen Einfluß gehabt, und die Bildung der Tumoren angeregt hat.

Die Annahme einer sekundären Bildung von Tumoren durch Umschlag der Leukaemie in Malignität würde uns eventuell den Unterschied zwischen den Zellen in den Tumorknoten und den Myelozyten im Blute erklären können. Wir haben gesehen, daß unsere Geschwulstzellen, die wir zu den Myelozyten rechnen müssen, sich in ihrer Form und Größe von den Myelozyten in den Blutkapillaren unterschieden. Wenn wir nun eine maligne Degeneration der Leukaemie als zu Recht bestehend zulassen würden, könnten wir die abweichende Zellform in den Geschwulstknoten auf die gleiche Stufe setzen mit den Veränderungen der Zellen anderer malignen Geschwülste, die sich ebenfalls in ihrem Aussehen von den Stammzellen unterscheiden.

Wie wir aus obigen Erörterungen ersehen, ist eine restlose Erklärung unseres Falles und eine sichere Zuteilung desselben zur Leukaemie oder zur Myelosarkomatose (*Sternberg*) nicht ohne weiteres möglich. Als feststehend können wir annehmen, daß wir einmal eine Erkrankung des Blutes im Sinne einer chronischen Leukaemie vor uns haben, ferner ist ersichtlich die Erkrankung des Knochenmarkes, der Milz, Leber und Lymphdrüsen, charakterisiert durch myeloische Umwandlung und durch Bildung myelozytärer Tumoren mit infiltrativem und verdrängendem Wachstum. Außerdem finden sich Tumoren am Fuße und in der Kniekehle sowie kleine Infiltrate in den Nieren, Lungen und Schilddrüsen. Zunächst wirft sich nun die Frage auf, sind diese Tumoren überhaupt als gleichzeitige primäre Bildungen aufzufassen oder ist einer der Tumoren der primäre, während die anderen Knoten als sekundär anzusehen wären.

Dem makroskopischen und mikroskopischen Bilde nach zeigen die Knoten sowohl im Knochensystem, wie in Milz, Leber und den Lymphdrüsen das gleiche Aussehen, während die Herde in den Lungen, Nieren und der Thyreoidea nur ganz klein sind. Eine besondere Stellung nimmt die Geschwulstbildung am Fuße und am Knie ein, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen Aus dem hochgradigen Ergriffensein derjenigen Organe, die physiologisch oder pathologisch mit der Haematopoëse im Zusammenhang stehen, ferner aus dem gleichmäßig starken Befallensein dieser Organe können wir den Schluß ziehen, daß es uns unmöglich ist, einen dieser Tumoren als primären den anderen vorauszustellen, so daß entweder alle Tumoren als primäre Bildungen oder als Metastasen einander koordiniert sind. Das Befallensein sämtlicher zum haematopoëtischen System gehörigen Organe würde mit gewisser Wahrscheinlichkeit auf eine primäre Erkrankung schließen lassen, wie ja solche primäre Erkrankungen längst bekannt sind. Gegen eine solche Annahme spricht nur das Vorhandensein von Tumoren an Orten, die mit der Blutbildung nichts zu tun haben, in den Lungen, Nieren, der Schilddrüse und besonders am Fuße und in der Kniekehle. Um diese Tumoren als primäre Bildungen den Knoten der inneren Organe gleichsetzen zu können, müßten wir annehmen, daß auch hier Myelozytenablagerungen stattgefunden haben, die eine Umwandlung zu einer malignen Geschwulst zeigen. Durch eine solche Annahme würde aber der ganze tumorbildende Prozeß in Abhängigkeit gesetzt werden von einem anderen, der myeloischen Bluterkrankung und wir könnten nicht mehr von einer primären Geschwulstbildung sprechen.

Eine zweite Annahme wäre die, daß die Tumoren am Fuße, in den Lungen etc. als Folge der Geschwülste der blutbildenden Organe angesehen würden, also Metastasen darstellten. Für eine solche Ansicht würde eventuell der Umstand sprechen, daß die Tumoren am Beine nach der klinischen Beobachtung erst spät auftraten, ferner, daß die Knoten in den Lungen, Nieren und der Schilddrüse viel kleiner sind als diejenigen der Leber, Milz und des Knochenmarks, also möglicherweise auch jüngeren Datums sind.

Wir sehen also, daß es nicht leicht ist, auf obige Frage, ob die Tumoren im ganzen oder nur teilweise primäre respektiv sekundäre Bildungen darstellen, eine sichere Antwort zu geben. Nehmen wir eine primäre Erkrankung des haematopoëtischen Systems im Sinne einer multiplen malignen Geschwulstbildung an, so wäre unser Fall entweder ein multiples Myelom oder eine *Sternberg*'sche Myelosarkomatose. Wir haben oben gesehen, daß eine solche Annahme nicht vollends gesichert ist. Betrachten wir den tumorbildenden Prozeß als sekundär, so setzen wir ihn in Abhängigkeit zu der Leukaemie. Hierdurch würden unseres Erachtens die Tumoren außerhalb des haematopoëtischen Systems besonders diejenigen am Fuße eher erklärt. Wir könnten sie als leukaemische Infiltrate mit maligner Ausbreitung ansehen im Sinne von *E. Fränkel.*

Im Allgemeinen erhalten wir den Eindruck, daß unser Fall nicht in eine einzelne Gruppe eingeordnet werden kann. Er zeigt eine hochgradige Mittelstellung und eine große Verwandtschaft zu verschiedenen Prozessen, zu der echten chronischen Leukaemie, der *Sternberg*'schen Myelosarkomatose und den multiplen Myelomen von *Rustitzky.*

Diese enge Beziehung zu mehreren, gewöhnlich als besondere Krankheitsformen angesehenen Zuständen mit zahlreichen Uebergängen zu den einzelnen Formen zeigt die nahe Verwandtschaft sämtlicher in Frage kommender Prozesse des haematopoëtischen Systems und läßt uns eine Abtrennung der einzelnen Gruppen als prinzipiell besondere Krankheitsbilder nicht ohne weiteres als gerechtfertigt erscheinen.

Literaturangaben:

1. *v. Domarus,* Der gegenwärtige Stand der Leukaemiefrage. Fol. haematologica 1908, Bd. 6. — 2. *Fabian, Nägeli* und *Schatiloff,* Beitr. zur Kenntnis der Leukaemie. *Virchow* Arch. 1907, Bd. 190. — 3. *Fellner B.,* Chylothorax bei Leukosarkom. Mitt. d. Ges. f. inn. M. Kindhlk. 1907, Bd. 6. — 4. *Fränkel E.,* Ueber die Beziehungen zur Leukaemie zu geschwulstbildenden Prozessen. *Virchow* Arch. 1914, Bd. 216. — 5. *Graetz F.,* Ueber lymphat. Leukaemie mit besonderer Berücksichtigung ihrer großzelligen Form. *Ziegler*'s Beitr. 1910, Bd. 49. — 6. *Herxheimer G.,* Ueber die Lymphoblasten (großzellig lymphatische und Myeloblastenleukaemie). M. m. W. 1913, H. 45. — 7. *Herz A.,* Ueber die den Leukaemien verwandten Krankheitsprozesse. Fol. haematologica 1912, Bd. 13. — 8. *Jagié M.,* Ueber Leukosarkomatose 1908, Bd. 58, W. m. W. — 9. *Lehndorff H.,* Ueber Lymphozytenleukaemie im Kindesalter. W. m. W. 1906, Bd. 56. — 10. *Lucksch F.,* Zur lymphatischen Leukaemie. Fol. haematoligica 1906, Bd. 3. — 11. *Lucksch F.,* Zur lymphatischen Leukaemie. Fol. haematologica 1908, Bd. 5. — 12. *Mager W.,* Zur Klinik der Leukosarkomatose. W. m. W. 1909, Bd. 59 — 13. *Meller J.,* Die lymphomatösen Geschwulstbildungen in der Orbita und im Auge. *Graefe*'s Arch. f. Ophth. 1905, Bd. 62. — 14. *Müllern* und *Großmann,* Beitr. zur Kenntnis der Primärerkrankungen der haematopoëtischen Organe. *Ziegler*'s Beitr. 1912, Bd. 52. — 15. *Nägeli O.,* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Lehrbuch, 1908. — 16. *Nakamura H.,* Ueber die lymphatische Leukaemie mit besonderer Berücksichtigung ihrer großzelligen Form. D. Zschr. f. Chir. 1914, Bd. 132. — 17. *Paltauf R.,* Leukosarkomatose und Myeloblastenleukaemie. W. kl. W. 1912, H. 1. — 18. *Pappenheim A.,* Ueber die Stellung der akuten, großzelligen Lymphozyten-Leukaemie etc., 1907, Bd. 4. — 19. *Pappenheim A.,* Die Stellung der Chlorome und Myelome unter den Primärerkrankungen des haematopoëtischen Apparats. Fol. haematologica 1909, Bd. 7. — 20. *Pietrowski Alex.,* Zur lymphatischen Leukaemie. Zschr. f. Hlk. 1906, Bd. 27. — 21. *Pollak R.,* Demonstration.

W. kl. W. 1907, H. 20. — 22. *Reim*, Ein seltener Herzbefund bei akuter lymph. Leukaemie. B. kl. W. 1906, H. 18. — 23 *Salomon A.*, Ueber Lymphomatosen mit lokaler Aggressivität unter Beschreibung eines mit Hodentumor einhergehenden Falles. D. m. W. 1908, Bd. 34. — 24. *Sternberg C.*, Zur Kenntnis des Chloroms (Chloromyelosarkom). *Ziegler*'s Beitr. 1905, Bd. 37. — 25. *Sternberg C.*, Ueber Leukosarkomatose. W. kl. W. 1908, Bd. 21. — 26. *Sternberg C.*, Leukosarkomatose und Myeloblastenleukaemie. *Ziegler*'s Beitr. 1915, Bd. 61. — 27. *Straßer A.* und *v. Descastello*, Lymphat. Leukaemie und Chylothorax. Mitteilungen der Ges. f. inn. Med. u. Kindhlk. 1907, Bd. 6. — 28. *Strauß*, Sarkomatose und lymphatische Leukaemie, Charit Annales 1898, Bd. 23. — 29. *Studer*, Zur Kenntnis der Leukaemie. Corr.-Bl. f. Schw. Aerzte 1906, Bd. 36. — 30. *Türk W.*, Sitzungsbericht der Gesellschaft der Aerzte Wien. W. kl. W. 1903, Bd. 16. — 31. *Weber* und *Wolf*, Mediastinal Leukosarkomatosis, (*Sternberg*), American J. of the med. sciences 1916 Aug. — 32. *Weinberger Maxim.*, Ueber lymphoides und myeloides Chlorom und dessen Beziehungen zur lymphatischen und myeloiden Leukaemie. Zschr. f. Hlk. 1907, Bd. 28.